



Sociedad Mexicana
de Ciencias Fisiológicas A.C.



**LXVIII Congreso Nacional
Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas**

RESÚMENES

SESIONES ORALES

Martes 2 de septiembre de 2025

EL ANÁLOGO DE VASOINHIBINA VIAN-c4551 REDUCE LAS METÁSTASIS PULMONARES DE MELANOMA EN EL RATÓN A TRAVÉS DE INHIBIR LA PERMEABILIDAD VASCULAR.

Pérez AL¹, Zamora M¹, Bahena M¹, Arámburo-Williams R¹, Adán-Castro E¹, Granados-Carrasco D¹, Martínez de la Escalera G¹, Robles JP^{1,2} y Clapp C¹.

¹ Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Querétaro, México, ² VIAN Therapeutics, San Francisco, California, EUA.

La vasoinhibina es una proteína endógena que inhibe la proliferación y permeabilidad de los vasos sanguíneos bajo condiciones fisiológicas y patológicas. VIAN-c4551 es un heptapéptido cíclico análogo de la vasoinhibina que conserva su capacidad para inhibir el crecimiento y la vascularización de tumores de melanoma en el ratón. Dado que las células de melanoma estimulan la vasopermeabilidad necesaria para su extravasación en la metástasis y que VIAN-c4551 inhibe la vasopermeabilidad, evaluamos si VIAN-c4551 inhibe las metástasis de melanoma. Ratones C57BL/6 fueron inyectados por vía intravenosa (i.v.) con VIAN-c4551 treinta minutos antes de la inoculación i.v. de la línea celular de melanoma murino B16-F10. Dos horas después, se evaluaron la vasopermeabilidad pulmonar (ensayo azul de Evans), los niveles circulantes del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la extravasación de las células B16-F10 en el pulmón. Otros animales se sacrificaron 17 días después del VIAN-c4551 y la inoculación celular para analizar los nódulos metastásicos pulmonares. Las células B16-F10 elevaron los niveles circulantes de VEGF y la vasopermeabilidad pulmonar. VIAN-c4551 no modificó al VEGF circulante, pero inhibió la vasopermeabilidad, redujo la extravasación de células tumorales y disminuyó el número y tamaño de los nódulos pulmonares. Consistentemente, VIAN-c4551 bloqueó el efecto estimulador de las células B16-F10 sobre la permeabilidad de una monocapa de células endoteliales (determinada mediante la resistencia eléctrica transendotelial) y redujo la migración transendotelial tumoral. No se observaron efectos adversos de VIAN-c4551 sobre parámetros hematológicos, bioquímicos e histológicos posteriores a su inyección i.v. diaria durante 14 días en ratones sanos. En conclusión, VIAN-c4551 reduce las metástasis pulmonares de melanoma a través de inhibir la vasopermeabilidad requerida para la extravasación tumoral. Estos hallazgos apoyan la inhibición de la vasopermeabilidad como estrategia terapéutica para la prevención de las metástasis y el uso de VIAN-c4551 como un posible agente anticancerígeno seguro.

Agradecimientos: PAPIIT-DGAPA-UNAM (proyecto IN202424). Al apoyo técnico de Xarubet Ruíz Herrera, Fernando López Barrera, Alejandra Castilla León, José Martín García y María A. Carbajo.

ALTERACIONES OLFATORIAS EN UN MODELO MURINO DE DAÑO RENAL

Viñuela-Berni, V., Hernández-Lara J, Carbajo Mata, M.A., Morales, T., Corona, R*.

Laboratorio de Neuroanatomía Funcional y Neuroendocrinología, Instituto de Neurobiología UNAM, Campus Juriquilla, Querétaro, México

La enfermedad renal (ER) se caracteriza por anomalías funcionales y estructurales de los riñones. Los pacientes con ER experimentan alteraciones olfatorias que afectan su calidad de vida y pueden llevar a una conducta alimentaria desequilibrada alterando el metabolismo. En este trabajo, se utilizó un modelo de ER en ratones hembra C57BL/6J, mediante la administración de adenina (50 mg/kg, n=12). Para evaluar las alteraciones olfatorias en este modelo, empleamos cuatro pruebas: umbral olfatorio (PUO), habituación/deshabitación (PHD), alimento enterrado (PAE) y preferencia olfatoria de alimento (PPOA). Estas pruebas evaluaron la capacidad para detectar (sensibilidad-PUO y localizar alimentos-PAE mediante señales olfativas), diferenciar olores (memoria y discriminación-PHD) y su preferencia (PPOA). Las pruebas se realizaron antes del tratamiento con adenina y 4, 6 y 8 semanas después. Antes del tratamiento con adenina, todas las hembras mostraron una función olfatoria intacta. Cuatro semanas después del tratamiento con adenina, los ratones mostraron disminución en la sensibilidad olfatoria (PUO), además mostraron menor rendimiento en la PHD y ambas se acentuaron con el paso del tiempo (8 semanas). En cuanto a PAE, a las 8 semanas del tratamiento con adenina, los ratones mostraron disminución en el tiempo para descubrir el alimento enterrado. Interesantemente, a las 4 y 6 semanas después del tratamiento con adenina, los ratones con ER pasaron más tiempo comiendo el alimento enterrado. En la PPOA, a las 4, 6 y 8 semanas después del tratamiento, ningún grupo mostró preferencia olfatoria por el alimento. Además, encontramos que el porcentaje del tiempo total de exploración dedicado a cada estímulo de alimento disminuyó en los ratones con ER. Nuestros datos indican que el tratamiento con adenina altera la función olfatoria, modulando los procesos de detección y alterando la memoria y la discriminación. Se necesitan más experimentos para comprender mejor las alteraciones olfatorias en el modelo de ER.

Agradecimientos: Este proyecto es apoyado por UNAM-DGAPA-PAPIIT IN205423 y IN220025.



LA PROLACTINA MITIGA EL DAÑO OXIDATIVO HIPOCAMPAL INDUCIDO POR LA DIABETES

Macías F¹, Ulloa M¹, Clapp C¹, Martínez de la Escalera G¹, Arnold E^{1,2}.

¹Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México. ²SECIHTI - Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Querétaro, Querétaro.

La diabetes mellitus (DM) se ha relacionado con el deterioro cognitivo y la demencia. Estas complicaciones surgen, en parte, del estrés oxidante crónico inducido por la hiperglucemia, lo que contribuye a la neurodegeneración hipocampal. La hormona adenohipofisiaria prolactina (PRL) ha demostrado su capacidad para proteger a las neuronas hipocampales del estrés oxidante *in vitro*, modulando la expresión de enzimas reguladoras del estado redox como la NOX4. El objetivo de este estudio fue determinar si la PRL atenúa el estrés oxidante inducido por la DM en el hipocampo. Se emplearon dos modelos experimentales: ratas macho Wistar con DM inducida por estreptozotocina (STZ), a las que se les administró PRL mediante bombas osmóticas subcutáneas implantadas a las catorce semanas post-inducción y sacrificadas dos semanas después; y ratones C57BL/6 machos y hembras, carentes del receptor de la PRL (PRLR), también tratados con STZ y sacrificados 12 semanas post-inducción. Los hipocampos de ambos grupos fueron analizados mediante ensayos bioquímicos y RT-qPCR. Los resultados revelaron que la administración de la PRL a ratas diabéticas incrementó la capacidad antioxidante total del hipocampo, disminuyó la lipoperoxidación y la carbonilación proteica, y elevó la actividad de la glutatión peroxidasa. La expresión de *Sod1*, *Sod2*, *Gpx1* y *Nox4* no mostró cambios significativos. En concordancia, la ausencia del PRLR en ratones diabéticos disminuyó la capacidad antioxidante y exacerbó la oxidación de lípidos y proteínas, independientemente del sexo. Estos hallazgos demuestran que la PRL actúa como un factor neuroprotector endógeno en el hipocampo diabético y la posiciona como un potencial blanco terapéutico para contrarrestar las complicaciones neurodegenerativas asociadas a la DM.

Agradecimientos: A Fernando López, Xarubet Ruiz, Alejandra Castilla y María Antonieta Carbajo por su apoyo técnico. Financiado por DGAPA-PAPIIT (IN202624).

EFFECTO DE LA ANEMIA SOBRE EL DAÑO EN ISQUEMIA-REPERFUSIÓN INTESTINAL EN RATAS WISTAR

Moreno-Cruz F¹, Sayago-Radilla F¹, Aguillón-González A¹, Ibarra-Hernández JM¹, Torres Govea GR¹, Silva-Flores PG¹, Guzmán-de la Garza FJ^{1,2}

¹*Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León*

²*Instituto Mexicano del Seguro Social*

La isquemia-reperfusión (IR) intestinal genera daño tisular severo por estrés oxidativo e inflamación tras la interrupción y restauración del flujo sanguíneo. El preacondicionamiento isquémico ha demostrado ser una estrategia efectiva para reducir este daño. Este estudio evalúa si la anemia, como estado hipóxico sostenido, puede funcionar como medida de preacondicionamiento ante una lesión por isquemia-reperfusión.

Se utilizaron 18 ratas Wistar hembra, distribuidas en tres grupos: control (sham), daño (IR), y anemia+daño (anemia + IR). La anemia se indujo mediante sangría de la cola durante tres días hasta alcanzar un hematocrito menor a 30%. El modelo de IR intestinal consistió en 30 minutos de isquemia realizando clampaje de la arteria mesentérica craneal, seguidos de 180 minutos de reperfusión. Se analizarán marcadores séricos de daño y daño histopatológico según la escala de Chiu. Se plantea que el ambiente hipóxico inducido por anemia podría activar rutas protectoras, similares a la del HIF-1a, reduciendo así el daño intestinal.

Resultados

Durante los días de sangrado para inducir la anemia, se observa una diferencia de porcentaje de hematocrito entre el día 1 y día 4 ($p < 0.05$).

Los niveles de ALB y TP fueron significativamente más bajos en anemia + IR e IR, en comparación con sham ($p < 0.005$).

Los niveles de ALT fueron significativamente más bajos en anemia + IR en comparación con IR ($p < 0.05$).

El grupo IR mostró disminución significativa en los niveles de calcio en comparación con el grupo sham ($p < 0.05$), mientras que Anemia + IR no presentó diferencias significativas.

Además, se realizaron mediciones de GLU, ALP, CPK, LAC, BUN, CREA, tCO₂, Na, K y Cl, en las cuales no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos.

Conclusiones

El estado hipóxico ocasionado por la anemia funciona como un método protector ante la lesión de isquemia reperfusión, lo cual se demuestra con una disminución significativa de marcadores de daño tisular. Así mismo, de acuerdo con la escala de Chiu, se observa un daño histopatológico menor en el grupo anemia en comparación con el grupo IR.

Agradecimientos: Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León (1).

IMPACTO DEL ESTILO DE VIDA MODERNO EN LA SALUD CIRCADIANA Y SU CONTRIBUCIÓN A LA ADIPOGÉNESIS Y AL RIESGO DE CÁNCER

Dobrovinskaya O¹, Alamilla Gónzales JF^{2,3}, Olivas-Aguirre MA^{3,4}

¹Laboratorio de Inmunobiología y Regulación del Transporte Iónico. Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Colima, Colima 28040, México. ²Laboratorio del Desarrollo de los Ritmos Circadianos y Depresión, Colima, Colima, 28040, México. ³Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) Programa de Investigadores e Investigadoras por México, Ciudad de México 03940, México. ⁴Laboratorio de Fisiopatología del Cáncer. Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Colima, Colima 28040, México.

El estilo de vida moderno ha alterado profundamente la fisiología de los ritmos biológicos. La exposición crónica a luz artificial, el trabajo nocturno y los patrones dietéticos irregulares afectan al reloj circadiano central, desregulando la secreción de cortisol y melatonina, hormonas clave para la homeostasis metabólica, inmunológica y endocrina. En este trabajo, analizamos cómo estas alteraciones hormonales inducen respuestas fisiológicas que promueven la adipogénesis y remodelan el microambiente tumoral, creando nichos favorables para la evasión inmunitaria y el crecimiento del cáncer.

Mediante una revisión crítica de estudios con datos cuantitativos sobre disrupción circadiana, demostramos que el aumento sostenido de cortisol —producto de estímulos conductuales y ambientales actuales— actúa como señal proadipogénica sobre células madre mesenquimales, favoreciendo su diferenciación hacia adipocitos. Esta transformación tisular genera depósitos grasos funcionales que interfieren con la farmacocinética de agentes quimioterapéuticos y secretan moléculas bioactivas que promueven la progresión tumoral.

Simultáneamente, abordamos cómo la inhibición de la síntesis de melatonina por la luz nocturna disminuye su efecto antioxidante, inmunomodulador y antitumoral. Dado que esta hormona también participa en la regulación de la adipogénesis, su disminución facilita la formación de entornos metabólicamente alterados que benefician al desarrollo tumoral.

Estos hallazgos integran mecanismos fisiológicos centrales en la interacción entre el sistema circadiano, el metabolismo lipídico y la biología del cáncer. Proponemos que la restauración de ritmos hormonales fisiológicos —incluyendo el uso potencial de melatonina como adyuvante— representa una vía prometedora para prevenir alteraciones metabólicas y reducir el riesgo oncológico asociado al estilo de vida contemporáneo.

Agradecimientos: Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI; Proyecto 4354 para OAMA y CBF-2023-2024-3517 para AGJF); CONAHCyT (PRONACES #303072 para OD).

**LA VASOINHIBINA ACTÚA DIRECTAMENTE SOBRE LAS CÉLULAS DE CÁNCER PARA INHIBIR SU PROLIFERACIÓN E INVASIÓN INDUCIDAS POR TROMBINA**

Zamora M¹, Robles JP¹, Pérez AL¹, Martínez de la Escalera G¹, and Clapp C¹

¹*Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Querétaro, Qro., México.*

La trombina es una proteasa multifuncional que, además de promover la coagulación sanguínea y la reparación tisular, estimula el crecimiento, la invasión y la metástasis tumoral. Recientemente mostramos que la trombina corta a la hormona prolactina a vasoinhibina, un fragmento de la prolactina con propiedades antiangiogénicas y profibrinolíticas y propusimos que la vasoinhibina generada por trombina, podría regular la hemostasia y la angiogénesis en respuesta al daño tisular. Sin embargo, la interacción funcional entre la trombina y la vasoinhibina también puede influir sobre el crecimiento tumoral. En este estudio mostramos que la vasoinhibina actúa directamente sobre cultivos de líneas celulares de cáncer (melanoma, próstata y mama) inhibiendo su proliferación e invasión estimuladas por trombina. De manera relevante, la vasoinhibina bloqueó la invasión inducida por un agonista específico del receptor de trombina PAR1 (receptor activado por proteasa 1) y este efecto fue comparable al del vorapaxar (inhibidor farmacológico del PAR1), lo que sugiere que la vasoinhibina actúa en las células tumorales a través de interferir con la señalización de PAR1 activado por trombina. Además, células de melanoma incubadas con trombina y vasoinhibina e inoculadas endovenosamente en el ratón generaron menos metástasis pulmonares que cuando la incubación fue en ausencia de la vasoinhibina. Si bien se sabía que la vasoinhibina inhibe el crecimiento tumoral a través de sus propiedades antiangiogénicas, este es el primer reporte que demuestra una acción directa de la vasoinhibina sobre la proliferación e invasión de las células de cáncer. Los efectos inhibitorios vasculares y no vasculares de la vasoinhibina sobre el cáncer apoyan el potencial terapéutico del péptido análogo de la vasoinhibina, VIAN-c4551, recientemente desarrollado para su uso clínico.

Agradecimientos: PAPIIT-DGAPA-UNAM (proyecto IN202424). MZ es investigadora posdoctoral por México, SECIHTI (CVU 768182). Agradecemos el apoyo técnico de Xarubet Ruíz Herrera, Fernando López Barrera, Alejandra Castilla León, José Martín García y María A. Carbajo.



LA EXPOSICIÓN AL BISFENOL-A SE RELACIONA CON MARCADORES DE DAÑO VASCULAR EN PACIENTES MEXICANOS CON CARDIOPATÍA CORONARIA.

¹Fernando Manuel Guerrero Meza; ²Aquiles Montalvo Ramos; ²Juan Pablo Núñez Urquiza; ²Rafael Vera Urquiza; ³Santiago Marisela Ahumada Solórzano; ¹Hayde Azeneth Vergara Castañeda; ¹Juan Carlos Solís Saíenz; ²Marco Antonio Alcocer Gamba; ¹Ana Gabriela Hernández Puga.

¹*Centro de Investigación Biomédica Avanzada, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México.*

²*Centro de Estudios Clínicos de Querétaro, Hospital H+, Santiago de Querétaro, México.*

³*Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro. Querétaro, México*

La cardiopatía coronaria es la principal causa de muerte a nivel mundial y en México. Su desarrollo implica la pérdida de elasticidad arterial, formación de placas ateroscleróticas y reducción del flujo sanguíneo, lo que conduce a isquemia y necrosis del tejido cardíaco y finalmente infarto agudo de miocardio. El bisfenol-A (BPA) es un disruptor endocrino utilizado en la industria plástica con efectos cardiovasculares negativos en modelos experimentales, no obstante, el rol de contaminantes ambientales en la progresión de la enfermedad ha sido poco evaluado en poblaciones humanas. Nuestro estudio analizó la relación entre los niveles de BPA y daño vascular en 89 pacientes mexicanos con y sin enfermedad coronaria obstructiva (78/11) mediante el estudio del perfil clínico e imagenológico del paciente (historia clínica y angiografía coronaria), inmunocuantificación de MMP2, MMP9 y VCAM-1 en plasma y BPA en orina. Las variables fueron analizadas mediante pruebas de correlación de Spearman, ANOVA-1 vía y t de Student, el modelo de regresión lineal múltiple fue de tipo Enter en las variables significativas ($p < 0.05$). Los resultados mostraron niveles mayores de BPA en pacientes con enfermedad obstructiva y se determinó una correlación positiva entre la concentración de BPA y el número de segmentos arteriales enfermos, el riesgo de muerte cardíaca y la presencia de MMP-2 y MMP-9, relacionados con remodelación vascular y formación de placas de colesterol. Se detectó una disminución de los niveles de colesterol de alta densidad (cHDL) en pacientes con mayores concentraciones de BPA. Mientras que reducción de cHDL, incremento de MMP-2, VCAM-1 y altos niveles de BPA se asocian con un mayor número de segmentos arteriales afectados por placas ateroscleróticas. Nuestros hallazgos sugieren que el BPA podría actuar como un factor de riesgo emergente para el desarrollo y progresión de la enfermedad coronaria en poblaciones vulnerables.

Agradecimientos: Universidad Autónoma de Querétaro - Fondo para el fortalecimiento del conocimiento (FONDEC UAQ 2022-FME-2022-05), Fondo para el Fortalecimiento de la Investigación, Vinculación y Extensión (FONFIVE-UAQ 2024-FME-2024-07), Fondo de Proyectos Especiales de Rectoría (FOPER 2022- FME02910)-; Instituto de Corazón de Querétaro por el apoyo clínico y técnico brindado para el desarrollo del presente estudio.

EFFECTOS DE LA GH Y GnRH EN DAÑO RETINAL Y DEL NERVIÓ ÓPTICO EN RATAS OVARIECTOMIZADAS

Epardo D¹, Balderas-Márquez JE¹, Carranza M¹, Luna M¹, Quintanar JL², Arámburo C¹, Martínez-Moreno CG¹

¹*Departamento de Neurobiología Molecular y Celular, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, Qro., 76230, México*

²*Departamento de Fisiología y Farmacología, Centro de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Ags., México*

El modelo de aplastamiento del nervio óptico (ONC) es ampliamente utilizado para estudiar neuroprotección y neuroregeneración. La hormona del crecimiento (GH) y la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) ejercen efectos neuroprotectores en varios modelos en vertebrados. Este estudio evaluó sus efectos individuales o combinados (G+G) sobre marcadores neuroinflamatorios, expresión de factores neurotróficos e integridad axonal en ratas ovariectomizadas con ONC. Los tratamientos iniciaron 24 h post-lesión y se mantuvieron durante 14 días (GH: 0.075 mg/kg/12h; GnRH: 0.06 mg/kg/12h). Se analizó la expresión génica en retina mediante qPCR, la estructura del nervio óptico por inmunohistoquímica (IHQ) y la integridad axonal distal mediante resonancia magnética ponderada a difusión (DWI-MRI). La expresión génica reveló aumento de $Tnf-\alpha$ tras ONC, con tendencia a disminuir en todos los grupos tratados. $IL-1\beta$ e $IL-6$ disminuyeron significativamente sólo en el grupo G+G. Vimentina se elevó con ONC y disminuyó con GH. CD86 y CD206 se redujeron únicamente en G+G. IGF1 aumentó en todos los grupos, y más notoriamente con GH. NT-3 permaneció elevado en ONC, GH y G+G; NGF aumentó con ONC y se normalizó con GH y G+G. Neuroliquina-1 y Neurexina-1 aumentaron en todos los tratamientos. SNAP25, disminuido por ONC, se recuperó fuertemente con los tratamientos. La IHQ mostró axones GAP-43+ ausentes tras el ONC, pero restaurados parcialmente con GH. GnRH o G+G no promovieron regeneración axonal. La inmunorreactividad a MBP disminuyó con ONC y se recuperó parcialmente con GH. La DWI-MRI mostró disminución en anisotropía fraccional y aumento en difusividad media tras ONC, sin recuperación evidente en ningún grupo tratado. Estos hallazgos sugieren que GH modula la inflamación y la señalización neurotrófica, y preserva parcialmente la integridad axonal, mientras que GnRH solo o con GH tiene un efecto protector limitado. La neuroprotección inducida por GH parece restringirse a la región proximal del nervio óptico.

Agradecimientos: PAPIIT-DGAPA-UNAM (IN207524, IN209124, IN218325), CONAHCYT (214971). DE y JEBM recibieron becas doctorales SECIHTI (1083209 y 921788). Los autores agradecen a Ericka A. de los Ríos Arellano en la unidad de microscopía INB-UNAM y Adriana González-Gallardo en la unidad de proteogenómica INB-UNAM por su ayuda técnica.

**“EFECTO DEL BEPRIDIL EN LA CORRIENTE DE K⁺ Y LA VELOCIDAD DE CIERRE DEL CANAL
KV10.1”**

Montoya RA¹, Figueroa N¹, Flores R¹, Gomora A¹, Román F¹, Barriga-Montoya C¹,
Gómez-Lagunas F¹

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM

El Kv10.1 es un canal de K⁺ cuya expresión ectópica está invariablemente asociada a cánceres humanos, más aún, su sola expresión determina un fenotipo celular canceroso. Adicionalmente presenta propiedades biofísicas distintas a los canales canónicos de K⁺ (tipo Shaker). Debido a la relevancia de estos dos factores, nuestro laboratorio ha estudiado al Kv10.1 siguiendo un enfoque biofísico-farmacológico. Particularmente, en este trabajo utilizamos el fármaco Bepridil (Bep), que tiene propiedades antianginosas, antiarrítmicas y antihipertensivas, con el objetivo de describir su posible interacción con el Kv10.1.

En células Hek con expresión estable de Kv10.1 y utilizando el método de patch-clamp bajo la configuración whole-cell, mostramos que [Bep]=10 μ M bloquea I_K ~80-90%. Este efecto es dependiente de voltaje y provoca un corrimiento de la curva de activación hacia potenciales más negativos en ~20 mV, sin afectar la velocidad de cierre del poro. Bep es un bloqueador puro del poro que de manera interesante no modifica la velocidad de cierre del canal, es decir no afecta el gating de Kv10.1. Estos datos experimentales junto con otros resultados publicados por nuestro laboratorio (e.g. Gómez-Lagunas et al, 2017; Meléndez et al, 2020; Gómez-Lagunas et al, 2024), confirman los datos estructurales que indican que el poro y el mecanismo de activación de Kv10.1 es distinto al de los canales canónicos.

Los efectos de Bep sobre Kv10.1 lo posicionan como un fármaco potencial para el desarrollo de terapias contra procesos oncogénicos en seres humanos, en donde Kv10.1 sería un blanco molecular.

Agradecimientos: DGAPA-PAPIIT (IN214824).

LA DISMINUCIÓN DE LA EXCITABILIDAD Y LAS CORRIENTES DE SODIO DEPENDIENTES DE VOLTAJE EN NEURONAS MIENTÉRICAS CONTRIBUYE A LA ALTERACIÓN DE LA MOTILIDAD INTESTINAL EN UN MODELO MURINO DE DT2

Guerrero-Alba R¹, Cabral-García GA¹, Contreras-Vázquez EG¹, Liñán-Rico A², Barajas-Espinosa A³, Ochoa-Cortes F³, Valdez-Morales EE¹

¹Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad Autónoma de Aguascalientes, ²Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima, ³Escuela Superior de Huejutla, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

La disfunción gastrointestinal diabética es una complicación común en pacientes crónicos y con una hiperglucemia mal controlada, a menudo asociada con una morbilidad considerable. Los mecanismos celulares que subyacen a los trastornos gastrointestinales aún no se comprenden completamente. En el presente estudio, se evaluó si las alteraciones en la excitabilidad de las neuronas mientéricas contribuyen a la disfunción intestinal diabética. Se desarrolló un modelo murino de diabetes tipo 2 (DT2) mediante la administración de una dieta tipo cafetería durante 21 semanas y una inyección intraperitoneal de estreptozotocina (STZ). La hiperglucemia y la resistencia a la insulina se confirmaron mediante pruebas de tolerancia a la glucosa e insulina. La contractilidad intestinal se evaluó en un baño de órgano aislado, y las propiedades biofísicas neuronales se midieron mediante registros de Patch Clamp. El colon de ratones con DT2 presentó una disminución en la amplitud de la fuerza y frecuencia de las contracciones fásicas. Las neuronas mientéricas de estos animales presentaron una excitabilidad reducida, con un aumento significativo del 41% en la reobase (corriente mínima para disparar un potencial de acción). La incubación de neuronas mientéricas con sobrenadantes de biopsias de colon de ratones con DT2 también presentaron reobases significativamente mayores en comparación con las control. Se observó una disminución significativa de las corrientes de sodio totales dependientes de voltaje (INaV) en neuronas mientéricas expuestas a sobrenadantes de ratones con DT2. La disminución en la excitabilidad neuronal y la reducción de las (INaV) en neuronas mientéricas podrían explicar, en parte, la dismotilidad colónica asociada a la DT2.

Agradecimientos: Este estudio recibió el apoyo de SECIHTI mediante la subvención número CF-2019/21854 y UAA-PIFF23-1.



AMPK MODULA LOS EFECTOS DE LA LEPTINA SOBRE CANALES BK Y LA EXCITABILIDAD NEURONAL EN EL HIPOCAMPO

Ricardo Esquivel-García¹; Jorge Bravo-Martínez¹; Karina Bermeo¹; Isabel Arenas¹; David E. García¹

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad de México 04510, México

La leptina, una adipocina clave en la regulación del metabolismo energético, también modula la excitabilidad neuronal mediante sus acciones sobre los canales BK. Sin embargo, los mecanismos intracelulares que median estos efectos aún se desconocen. La proteína cinasa activada por AMP (AMPK), un sensor central del estado energético celular, tiene un papel clave en esta regulación. En este estudio realizamos registros de fijación de voltaje en configuración de célula completa en neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo, en rebanadas agudas. Observamos que la activación de AMPK con AICAR inhibió las corrientes de los canales BK, mientras que su inhibición con compuesto C potenció dicha activación. La aplicación de leptina incrementó significativamente las corrientes BK y redujo el ancho del potencial de acción y la amplitud de la poshiperpolarización (AHP), efectos consistentes con un aumento en la función de los canales BK. Estos efectos se abolieron por la activación de AMPK y se potenciaron por su inhibición, lo que indica que AMPK regula negativamente la acción de la leptina sobre la excitabilidad neuronal. Dado que la región de CA1 es esencial para la consolidación de la memoria, estos resultados sugieren que la vía leptina–AMPK–BK es un eje que participa en la integración de las señales metabólicas con los mecanismos de plasticidad sináptica dependientes de cambios en la excitabilidad. Este trabajo propone un mecanismo novedoso mediante el cual las señales metabólicas modulan directamente las propiedades de disparo neuronal en el hipocampo. De esta forma, abre una nueva línea de investigación al establecer un vínculo entre el metabolismo cerebral y las funciones cognitivas.

Aprobado por UNAM-DGAPA-PAPIIT: IN210325



SÍNTESIS Y EVALUACIÓN ANTIGLUTAMATÉRGICA DE COMPUESTOS DE ORGANOBO RO ANÁLOGOS A QUINURENINAS

Martínez Sandoval J.P.^{1,2}, Cuevas Galindo M.E.^{2,3}, Rubio Velázquez B.A.^{2,4}, Farfán García J.N.³, Alva Sánchez C.¹, Trujillo Ferrara J.G.²

¹*Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.*

²*Departamento de Bioquímica, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.* ³*Departamento Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.* ⁴*Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Cancerología.*

La sobreactivación de los receptores glutamatérgicos está presente en distintas patologías del sistema nervioso central, donde provoca daño o muerte neuronal mediante un proceso conocido como excitotoxicidad. Para tratar de mitigar este daño se propone la síntesis, caracterización y evaluación de compuestos de organoboro conocidos como 2,2-difeniloxazaborolonas (OAB), que son derivados de los metabolitos de la vía de las quinureninas, como posibles neuroprotectores con efecto antiglutamatérgico. Los derivados del ácido quinolínico (AQ-OAB), un derivado de su isómero, el ácido lutidínico (AL-OAB), y el ácido picolínico (AP-OAB), mostraron características farmacocinéticas favorables en estudios *in silico* así como selectividad y alta afinidad por los receptores mGluR1-2 y mGluR7 en el acoplamiento molecular. En modelo murino se estimó la dosis letal media (DL₅₀) de AQ-OAB, AL-OAB y AP-OAB por el método de Lorke modificado, siendo de 133.60, 243.34 y 133.60 mg/kg, respectivamente. Asimismo, las tres OAB disminuyen la severidad de las convulsiones y aumentan la distancia recorrida en una prueba de campo abierto al antagonizar el efecto excitotóxico del AQ en el modelo murino de neurotoxicidad excitatoria.

Agradecimientos: Instituto Politécnico Nacional (SIP 20241006 y SIP 20220656).

LA SEÑALIZACIÓN GABAÉRGICA COMO PROMOTOR CLAVE EN LA DIFERENCIACIÓN Y PROLIFERACIÓN DEL LINAJE OLIGODENDROGLIAL

Ordaz RP¹, Garay Rojas E¹, Arellano RO¹

¹ *Laboratorio de Neurofisiología Celular. Departamento de Neurobiología Celular y Molecular. INB-UNAM.*

La comunicación gabaérgica representa el principal sistema neuroquímico inhibitorio del Sistema Nervioso, y está mediada principalmente por la activación de los receptores GABA_A (GABA_AR), canales iónicos pentaméricos permeables al Cl⁻, y por los receptores metabotrópicos GABA_B. Durante la diferenciación de los oligodendrocitos (OL) a partir de sus precursores (OPC), la expresión de los GABA_AR es modulada por la interacción con las neuronas, lo cual sugiere una función relevante de la señalización gabaérgica tanto en la oligodendrogénesis como posiblemente en la mielinogénesis. En nuestro grupo, se identificó que el receptor GABA_A expresado predominante en OL está conformado por las subunidades $\alpha 3\beta 2\gamma 1$. Para determinar su función, se realizó el silenciamiento de estas subunidades *in vitro*, esta intervención resultó en una inhibición marcada de la diferenciación de OPCs hacia OLs maduros. El efecto inhibitorio también se observó al tratar las OPCs con los antagonistas clásicos de los GABA_AR: gabazina y bicuculina. Aunado a esto, se observó que la estimulación de las OPCs con moduladores alostéricos positivos de los GABA_AR: β -CCB, β -CCE y ganaxolona, aumentó la proliferación de ellas en condiciones *in vitro*. Los resultados obtenidos indican que la activación autocrina/paracrina de los GABA_AR es esencial para la progresión del linaje oligodendroglial hacia fenotipos mielinizantes. Estos hallazgos muestran que la señalización gabaérgica, tradicionalmente considerada exclusiva de la neurotransmisión neuronal, también juega un papel crítico en la diferenciación de las células gliales. La comprensión de los mecanismos específicos implicados en este proceso ofrece una herramienta fundamental para el control de la mielinización para su posible uso terapéutico en enfermedades desmielinizantes.

Agradecemos la asistencia técnica de Elsa Nydia Hernández Ríos, José Martín García Servín, Alejandra Castilla León, María A. Carbajo Mata, María Eugenia Ramos Aguilar, Remy Ávila, Reinher Pimentel y al LANCAM por su asistencia técnica. Este trabajo fue apoyado por el proyecto PAPIIT No. IN215725



DISTRIBUCIÓN DEL SISTEMA SEROTONINÉRGICO EN LAS CÉLULAS DE LOS FOLÍCULOS OVÁRICOS DE RATAS EN LA ETAPA JUVENIL

Silva JA¹, Moreno-Garibay MA¹, Vázquez-Martínez ER², Díaz NF³, Molina-Hernández A³, Silva CC¹, Romero-Reyes J⁴

¹Laboratorio de Investigación en Cronobiología de la Reproducción-UIBR, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México. ²Unidad de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología-Facultad de Química, UNAM, México. ³Departamento de Fisiología y Desarrollo Celular, Instituto Nacional de Perinatología. ⁴Facultad de Química, UNAM, México.

El desarrollo postnatal del ovario de la rata implica cambios en la proporción de los folículos ováricos y la delimitación de la zona medular y cortical, lo que le permite cumplir con sus funciones. Estos cambios, son regulados por señales endocrinas y paracrinas. Anteriormente, se ha descrito la existencia de un sistema serotoninérgico local en ovarios de roedores adultos. La alteración de este sistema, durante la etapa juvenil, resulta en un incremento del número de folículos medianos atrésicos y de la concentración de estradiol en el suero. Considerando que no se ha descrito como se distribuyen los componentes del sistema serotoninérgico en los ovarios de ratas en esta etapa, en el presente estudio realizamos el análisis de la distribución de la serotonina (5-HT), las enzimas triptófano hidroxilasa (TPH) 1 y 2, la monoaminoxidasa-A (MAO-A), el transportador membranal de 5-HT (SERT) y el receptor 5-HT₇ en ovarios de ratas de 30 días de edad por medio de inmunofluorescencia. Los folículos ováricos se clasificaron de acuerdo con su desarrollo en: primordiales, primarios, secundarios, antrales tempranos y antrales, además, se subclasificaron en función del tipo de célula folicular en la que se identificaron los componentes mencionados. Los elementos evaluados fueron observados en un gran porcentaje de folículos en todas las etapas del desarrollo. En cuanto a su distribución, en los folículos primordiales y primarios los componentes se presentaron principalmente en el ovocito, mientras que en los folículos más desarrollados lo hicieron mayormente en las células de la granulosa y la teca. Concluimos que, a los 30 días, el sistema serotoninérgico se distribuye ampliamente en folículos en todas las etapas del desarrollo. Además, el tipo de células en las que se presentan los componentes del sistema depende de la etapa del desarrollo folicular.

Trabajo apoyado por el programa de Estancias Posdoctorales por México de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), Becaria posdoctoral Jessica Romero Reyes



LOCALIZACIÓN DIFERENCIAL DEL SISTEMA SEROTONINÉRGICO EN LOS FOLÍCULOS OVÁRICOS DE RATAS EN SU PRIMER ESTRO VAGINAL

Moreno-Garibay MA¹, Silva JA¹, Vázquez-Martínez ER², Díaz F³, Molina-Hernández A³, Silva CC¹, Romero-Reyes J⁴

¹Laboratorio de Investigación en Cronobiología de la Reproducción, Unidad de Investigación en biología de la Reproducción, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México. ²Unidad de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología- Facultad de Química, UNAM, México, ³Departamento de Fisiología y Desarrollo Celular, Instituto Nacional de Perinatología. ⁴Facultad de Química, UNAM, México.

La maduración sexual depende de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y de la consecuente cascada de señalización hormonal. En esta etapa, los ovarios contienen una población folicular heterogénea que va desde los primordiales hasta los preovulatorios. En ovarios murinos maduros, se ha descrito un sistema serotoninérgico local que participa en la regulación de la supervivencia de los folículos, de la esteroidogénesis y del mantenimiento del arresto meiótico del ovocito. No obstante, la ubicación particular de los componentes de este sistema en las células de los folículos ováricos durante la etapa puberal no se ha descrito. Para esclarecer esto, se identificó a la serotonina (5-HT), ambas isoformas de la triptófano-hidroxilasa (TPH1/2), el transportador de 5-HT (SERT), la monoaminooxidasa-A (MAO-A) y el receptor 7 (HTR7) mediante inmunofluorescencias en los ovarios de ratas en su primer estro vaginal. Los folículos ováricos se clasificaron por su estadio de desarrollo en: primordiales, primarios, secundarios, antrales tempranos, antrales tardíos y preovulatorios. También se subclasificaron por tipo celular inmunorreactivo (IR), ya sea en el ovocito, la granulosa o la teca. Para todos los componentes, la IR fue mayor en los ovocitos que en las células de la granulosa o teca de los folículos en los estadios más tempranos del desarrollo. En contraste, conforme avanza el grado de desarrollo, la mayor IR se observó en las células de la granulosa. Esta tendencia se repitió en las células de la teca para la TPH1, SERT, MAO-A y HTR7, sin embargo, en el caso de la 5-HT y TPH2, no hubo un patrón definido. En conclusión, todos los componentes evaluados se encuentran en los distintos tipos de folículos presentes en esta etapa, pero su distribución dentro de los folículos depende del estadio del desarrollo folicular.

Trabajo apoyado por el programa de Estancias Posdoctorales por México de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), Becaria posdoctoral Jessica Romero Reyes

EN EL NÚCLEO SUPRAQUIASMÁTICO, LOS RECEPTORES COLINÉRGICOS M3, PERO NO LOS M2, SON ESCENCIALES PARA LA REGULACIÓN DE LAS FUNCIONES OVÁRICAS.

Calderón R^{1,2}, Rodríguez-Flores J^{1,2}, Ramos-Puga DA², Pérez-López SL^{1,2}, Rodríguez-González M^{1,2}, Silva CC³, Morales-Ledesma L², Vieyra E^{1,2}.

¹Laboratorio de Neuroendocrinología de la Reproducción, FES Zaragoza, UNAM.

²Laboratorio de Fisiología Reproductiva, FES Zaragoza, UNAM. ³Laboratorio de Investigación en Cronobiología de la Reproducción, FES Zaragoza, UNAM.

El núcleo supraquiasmático (SCN) es una estructura bilateral del hipotálamo, considerada el marcapasos central de los ritmos circadianos en los mamíferos. Las neuronas que lo conforman expresan los cinco subtipos de receptores muscarínicos para la acetilcolina (M1-M5). En la mañana del proestro, el bloqueo farmacológico no selectivo de los M1-M5 del SCN, inhibe la secreción preovulatoria de la hormona luteinizante (LH) y resulta en anovulación, lo que permitió sugerir que el SCN recibe una señal neural de tipo colinérgica que modula la secreción de la hormona liberadora de las gonadotropinas y por lo tanto de la LH. Sin embargo, se desconoce cuál es el subtipo de receptor que media dicho efecto. Dado que los receptores M2 y M3 son los más abundantes en el SCN y están acoplados a proteínas G inhibitorias y estimulantes, respectivamente, en el presente trabajo se analizó su participación en la regulación de las funciones ováricas. Para ello, a las 09:00 h del proestro se bloqueó la acción de los receptores M2 (con metoctramina; 0.3µL/16µM) o M3 (con darifenacina; 0.3µL/10µM) en el hemisferio izquierdo o derecho del SCN. Al estro vaginal posterior a la cirugía, se analizó el porcentaje de animales ovulantes, el número de ovocitos liberados y las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. El bloqueo de los receptores M2 no alteró la respuesta ovulatoria ni las concentraciones de hormonas esteroides. En contraste, la inhibición de los receptores M3 resultó en la disminución del porcentaje de animales ovulantes, del número de ovocitos liberados y de la concentración sérica de estradiol. Por tanto, sugerimos que durante la mañana del proestro, los receptores muscarínicos M3 del SCN participan de manera estimulante en la regulación de las funciones ováricas, mientras que los receptores M2 no parecen desempeñar un papel relevante en este proceso.

Este estudio contó con el apoyo de PAPIIT-DGAPA con número de clave IN204225

**EXPLORING THE CONTRIBUTION OF THE CENTRAL LATERAL THALAMUS IN BIMANUAL
MOTOR EXECUTION IN RATS**

Pérez-Díaz CI¹, Rueda-Orozco PE¹

¹Instituto de Neurobiología, campus Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México

The central lateral (CL) thalamic nucleus, part of the rostral intralaminar nuclei, is typically associated with functions such as arousal, pain modulation, and sensory processing. Although CL also projects to both cortical and subcortical motor-related areas, its specific role in motor control remains unclear. The aim of this study is to investigate the involvement of CL in the execution of bilaterally coordinated movements. To this end, we first examined potential functional interactions between CL and the secondary motor cortex (M2). Using optogenetic stimulation combined with high-density extracellular recordings in anesthetized rats, we found that CL activation elicited robust responses in a large proportion of M2 neurons. To assess the behavioral consequences of CL manipulation, we trained rats in a bilateral forelimb coordination task and applied unilateral or bilateral optogenetic stimulation of CL during the execution of overtrained movements. Preliminary analyses indicate that photostimulation affects both bilateral and unilateral aspects of motor performance. Ongoing and future experiments aim to further elucidate the contribution of CL to the execution of bilaterally coordinated movements.

Agradecimientos: PAPIIT-UNAM (AG200424), SECIHTI (CF-2023-I-7).

EFFECTO DE LA INACTIVACIÓN FARMACOLÓGICA DEL NÚCLEO DORSOMEDIAL HIPOTALÁMICO A LAS 14:00 HORAS DEL PROESTRO O METAESTRO SOBRE LA OVULACIÓN DE LA RATA ADULTA

Palafox-Domínguez A¹, Cervantes-Ramírez ADJ¹, Nolasco AI¹, Quiroz-Cárdenas DP¹, Vieyra E², Morales-Ledesma L³, Silva CC¹

¹Laboratorio de Investigación en Cronobiología de la Reproducción-UIBR, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México. ²Laboratorio de Investigación en Neuroendocrinología de la Reproducción-UIBR, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México. ³Laboratorio de Fisiología Reproductiva-UIBR, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México.

En las hembras de los mamíferos, la ovulación es desencadenada por el pico preovulatorio de las gonadotropinas hipofisarias, el cual ocurre durante la tarde del proestro, en respuesta la secreción fásica de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) desde el hipotálamo. Éste, a su vez, es estimulado por la alta concentración de estradiol circulante, no obstante, el estradiol no actúa directamente sobre las neuronas de la GnRH, sino sobre estructuras de relevo que sí expresan los receptores necesarios. Dentro de dichas estructuras, se encuentra el hipotálamo dorsomedial (DMH), cuyas neuronas inervan a las neuronas de la GnRH e inhiben su secreción por medio del péptido 3 relacionado con la familia RFamida. Hemos demostrado con anterioridad que las señales generadas en otras estructuras del hipotálamo, como los núcleos supraquiasmático y arqueado, y el área rostral-periventricular, durante la tarde de cada etapa del ciclo estral son necesarias para que el animal ovule. El objetivo de este estudio es dilucidar si las señales generadas por el DMH también son necesarias para desencadenar la ovulación. Para ello, ratas hembra adultas y cíclicas de la cepa CIIZ-V fueron implantadas con cánulas bilaterales dirigidas al DMH. Tras la recuperación de la cirugía, fueron microinyectadas con 200 nL de líquido cefalorraquídeo artificial (ACSF; vehículo), o citrato de tetrodotoxina (TTX), a las 14:00 horas del proestro o metaestro. Se monitoreó la progresión del ciclo estral de los animales hasta que fueron sacrificados en el estro predicho para evaluar la ovulación. Adicionalmente, se sacrificó un grupo intacto en el estro vaginal, que sirvió como control absoluto. El bloqueo de la actividad eléctrica del DMH a las 14:00 horas resultó en el bloqueo de la ovulación en cerca del 90% de los animales, independientemente de la etapa de tratamiento. Por otro lado, solo los animales tratados en el metaestro mostraron alteraciones en la ciclicidad estral. Nuestros resultados nos permiten concluir que, durante la tarde del proestro y el metaestro, la información neural generada en el DMH es necesaria para la correcta regulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Agradecimientos: DGAPA-PAPIIT (IN204225).

PERFIL TIROIDEO MOLECULAR EN EL CEREBELO, HIPOCAMPO Y CORTEZA CEREBRAL DE RATAS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: INVESTIGACIÓN SOBRE LA HIPOSENSIBILIDAD A LAS HORMONAS TIROIDEAS

Razón-Hernández Karla^{1,2,3}, Osnaya-Brizuela Norma¹, Valenzuela-Peraza Armando¹, QuirarteGina Lorena⁴, Barragán-Mejía Gerardo¹, Becerril-Villanueva Enrique², Pavón-Romero Lenin², Pérez-Sánchez Gilberto², Sánchez-Huerta Karla¹.

¹Laboratorio de Neurociencias, Instituto Nacional de Pediatría, ² Laboratorio de Psicoimmunología, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, ³ Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, ⁴ Instituto de Neurobiología, UNAM.

El hipotiroidismo congénito (HC) es la deficiencia de hormonas tiroideas (HTs) al nacimiento. A pesar del tratamiento con levotiroxina (L-T₄), los infantes con HC presentan menor coeficiente intelectual, déficit cognitivo y motor. Múltiples factores se asocian con las secuelas neuropsicológicas en estos niños, entre ellos se considera la posibilidad de que dichas alteraciones estén relacionadas con defectos en el transporte de la L-T₄ desde la periferia al cerebro, en el metabolismo *in situ* de las HTs o en la capacidad de respuesta biológica, lo cual se denomina hiposensibilidad a las HTs (HHT). El objetivo del presente trabajo fue determinar las alteraciones en la expresión de las moléculas encargadas del transporte, el metabolismo y la respuesta biológica de las HTs en el cerebelo, el hipocampo y la corteza cerebral de ratas neonatales con HC.

Se emplearon crías de rata Wistar en tres grupos experimentales: 1) Control; 2) Hipotiroidismo congénito severo (HC-sev, HC inducido con metimazol) e 3) Hipotiroidismo congénito moderado (HC-mod, HC inducido con metimazol y L-T₄). El modelo se validó determinando el peso corporal, el peso relativo de la glándula tiroidea y los niveles séricos totales de T₃, T₄ y TSH. Para determinar un posible estado de HHT, se cuantificó la expresión del mRNA de los transportadores *Mct8* y *Oatp1c1*; de las enzimas *Dio2* y *Dio3*; y de los receptores *Tralfa*, *Trbeta* y *Rxra* en el cerebelo, hipocampo y corteza cerebral, empleando qRT-PCR. La evaluación del estado tiroideo confirmó un estado de HC con dos grados de severidad en las crías. No se encontraron cambios significativos en los niveles de mRNA en el cerebelo ni hipocampo para ninguna de las moléculas estudiadas en ninguno de los grupos experimentales. En contraste, en la corteza cerebral, el HC-mod provocó una expresión elevada de *Trbeta* y *Dio3*. Por su parte, el HC-sev indujo una expresión elevada de *Oatp1c1* y *Trbeta*. La elevada expresión génica de *Oatp1c1*, *Rxra* y *Trbeta* sugieren la existencia de un mecanismo compensador ante la deficiencia de HTs. Interesantemente, la expresión génica elevada de *Dio3* es congruente con la presencia de un estado de HHT en las crías con HC moderado.

Agradecimientos: SECIHTI: CVU 205125, CVU 917519. Programa E022 INP-protocolo 015-2017. Se agradece el apoyo técnico de: María Sara Navarrete Hernández, Salomón Jacinto Gutiérrez y Norma Serafín López.

EFFECTOS DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH) SOBRE LA NEUROINFLAMACIÓN INDUCIDA POR HIPOXIA EN EL CEREBELO EN DESARROLLO

Baltazar-Lara R¹, Carranza M¹, Martínez-Moreno CG¹, Arámburo C¹, Luna M¹

¹ *Laboratorio de Bioquímica de Hormonas, Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Juriquilla, Querétaro, México.*

El sistema nervioso central (SNC) es altamente sensible a la privación de oxígeno durante el periodo neonatal, condición que provoca daño neuronal severo. La hormona del crecimiento (GH) ha demostrado efectos neuroprotectores y neuroregenerativos frente a la hipoxia. Este estudio evaluó los efectos de la GH sobre la supervivencia celular, la inflamación y la activación glial en el cerebelo en desarrollo, así como sobre la coordinación motora y la conducta tipo ansiedad en la adultez posterior a una hipoxia neonatal. La hipoxia global se indujo en crías de rata Wistar (día postnatal 2) mediante exposición a 8% O₂ por dos horas. La GH (0.1 mg/kg/día) se administró por vía subcutánea durante cinco días. La hipoxia neonatal provocó una respuesta inflamatoria sostenida, con aumento en la expresión de TLR-4, IL-1 β , TNF- α , IL-6, COX-2, iNOS y activación de NF- κ B. Esta activación prolongada condujo a gliosis persistente, pérdida de células de Purkinje y disrupción de mielina en el cerebelo adulto. La GH tuvo un efecto bifásico: proinflamatorio en fase aguda y antiinflamatorio en fase subaguda. Redujo marcadores inflamatorios y activó vías asociadas a supervivencia celular (pStat5, pErk1/2, pAkt, Bcl-2, TNF-R2, IGF-1). También atenuó la hipertrofia microglial (Iba1) y astrocitaria (GFAP), restauró proteínas de mielina y β -III tubulina, promovió la supervivencia de células de Purkinje y mejoró la conducta motora y ansiosa en la adultez. Estos hallazgos respaldan el potencial terapéutico de la GH frente a la disfunción cerebelosa post-hipoxia.

Agradecimientos: Courtois G, Quiroz BE, Hernández N, De los Ríos E, Pech S, Gasca D, González A, Martínez R, García M, Carbajo M y Castilla A del INB-UNAM por el apoyo técnico. Este trabajo fue financiado por PAPIIT-DGAPA-UNAM (IN209621, IN207524, IN209124, IN218325) y CONACYT (214971). RBL recibió una beca de CONACYT (Doctorado 696979) y del Fondo Alejandro Bayón (Lab D-01).

LA PROLACTINA PROTEGE A LA CORTEZA CEREBRAL DEL DAÑO OXIDATIVO INDUCIDO POR LA DIABETES

Arnold E^{1,2}, Ulloa M¹, Macías F¹, Clapp C¹, Martínez de la Escalera G¹.

¹Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México Campus Juriquilla, ²SECIHTI-Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México.

La diabetes es un grave problema de salud pública en México, afectando a uno de cada cuatro adultos mayores. Estudios previos revelan que su hiperglucemia característica contribuye al deterioro cognitivo mediante mecanismos como el estrés oxidante. Dada la limitada eficacia de los antioxidantes exógenos, se buscan nuevas estrategias para potenciar los mecanismos antioxidantes endógenos. La prolactina emerge como una candidata prometedora, ya que puede ingresar al sistema nervioso central y actuar como una hormona protectora multifuncional. En este estudio se investigó el papel de la prolactina como modulador antioxidante endógeno en la corteza cerebral y su capacidad para contrarrestar el daño oxidativo cortical inducido por la diabetes. Se utilizaron ratones C57BL6 (hembras y machos) con receptores de prolactina funcionales (*Prlr*^{+/+}) o ausentes (*Prlr*^{-/-}), y ratas macho Wistar, a los cuales se les indujo diabetes mediante inyecciones intraperitoneales de estreptozotocina (STZ). Los ratones fueron sacrificados doce semanas post-inducción; mientras que a las ratas, catorce semanas post-inducción, se les implantó una bomba osmótica liberadora de prolactina, sacrificándolas dos semanas después. Se disecó la corteza cerebral de todos los animales para su análisis. Los resultados mostraron que la ausencia de señalización de la prolactina exacerbó el aumento en la oxidación de proteínas y lípidos, así como la disminución de la capacidad antioxidante total inducida por la diabetes en la corteza cerebral de ratones machos y hembras. Adicionalmente, solo en la corteza cerebral de machos, se exacerbó la reducción de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa (GPX). En contraste, la hiperprolactinemia contrarrestó el daño oxidativo en proteínas y lípidos inducido por la diabetes y estimuló la expresión de NRF2, junto con la respuesta antioxidante endógena de la SOD y la GPX. En conclusión, estos hallazgos sugieren que la prolactina podría ser un factor protector crucial contra la neurodegeneración inducida por el estrés oxidante en la diabetes.

Agradecimientos: DGAPA-PAPIIT IN202624; Fernando López-Barrera, Xarubet Ruiz-Herrera, Alejandra Castilla, y Martín García Servín por su apoyo técnico.



LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL NÚCLEO ARQUEADO ES ESENCIAL A LAS 14:00 HORAS DE CADA ETAPA DEL CICLO ESTRAL PARA DESENCADENAR LA RUPTURA DE LOS FOLÍCULOS PREOVULATORIOS

Cervantes-Ramírez ADJ¹, Bolaños-Hurtado M^{1,2}, Nolasco AI¹, Moreno-Garibay MA¹, Palafox-Domínguez A¹, Martínez-Luna T¹, Calderón R^{3,4}, Vieyra E^{3,4}, Juárez-Tapia C⁵, Morales-Ledesma L³, Silva CC¹

¹Laboratorio de Investigación en Cronobiología de la Reproducción-UIBR, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México. ²Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Sant Cugat del Vallès, E-08195 Spain. ³Laboratorio de Fisiología Reproductiva-UIBR, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México. ⁴Laboratorio de Investigación en Neuroendocrinología de la Reproducción-UIBR, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México. ⁵Facultad de Ciencias, UNAM, México

Las funciones ováricas son reguladas por las gonadotropinas secretadas por la adenohipófisis en respuesta a la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), la cual es sintetizada en el hipotálamo. Las hormonas secretadas por el ovario retroalimentan al hipotálamo y modulan la secreción de la GnRH por medio de las neuronas kisspeptinérgicas del núcleo arqueado (ARC) y del área rostral-periventricular del tercer ventrículo. En el primero, una alta concentración de estradiol suprime la síntesis de kisspeptina, mientras que en el segundo la estimula, por lo que se ha propuesto que estas estructuras median la retroalimentación inhibitoria y estimulante del eje reproductivo, respectivamente. Un estudio previo de nuestro laboratorio mostró que, en ratas hembra, la inactivación farmacológica del ARC con tetrodotoxina (TTX) a las 14:00 horas de cada etapa del ciclo estral resulta en la anovulación de los animales tratados en metaestro, diestro y proestro, pero no en el estro. Para esclarecer los mecanismos que subyacen a estas respuestas, los ovarios de estos animales fueron procesados para el análisis de la morfometría folicular. Los folículos se clasificaron con base en su tamaño en pequeños-medianos, preovulatorios-pequeños y preovulatorios-grandes. Asimismo, fueron subclasificados en sanos o atrésicos. El tratamiento con TTX durante el estro no alteró significativamente el número de folículos en ninguna categoría, pero redujo la atresia. En los ovarios de los animales tratados en metaestro, diestro y proestro, no se modificó el número de folículos en crecimiento ni su porcentaje de atresia, pero los folículos preovulatorios-grandes permanecieron arrestados y sanos. Concluimos que el ARC participa en la regulación de la retroalimentación, tanto inhibitoria como estimulante, que ejerce el estradiol sobre el eje reproductivo, y que las señales generadas en este núcleo durante la tarde de cada etapa del ciclo estral son necesarias para estimular la secreción preovulatoria de la GnRH y las gonadotropinas.

Agradecimientos: DGAPA-PAPIIT (IN204225).

LAS SEÑALES NERVIOSAS GENERADAS EN EL ÁREA ROSTRAL PERIVENTRICULAR DEL TERCER VENTRÍCULO, A LAS 14:00 HORAS DE CADA ETAPA DEL CICLO ESTRAL, REGULAN EL DESTINO DE LOS FOLÍCULOS OVÁRICOS

Nolasco AI¹, Bolaños-Hurtado M^{1,2}, Cervantes-Ramírez ADJ¹, Silva JA¹, Hernández MA¹, Vazquez-Luna CE¹, Calderón R^{3,4}, Vieyra E^{3,4}, Juárez-Tapia C⁵, Morales-Ledesma L³, Silva CC¹

¹Laboratorio de Investigación en Cronobiología de la Reproducción-UIBR, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México. ²Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Sant Cugat del Vallès, E-08195 Spain. ³Laboratorio de Fisiología Reproductiva-UIBR, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México. ⁴Laboratorio de Investigación en Neuroendocrinología de la Reproducción-UIBR, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México. ⁵Facultad de Ciencias, UNAM, México

Las funciones ováricas son reguladas por un eje neuroendocrino en el que las neuronas que sintetizan y secretan a la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) estimulan la secreción de las gonadotropinas. Estas neuronas reciben información nerviosa de poblaciones neuronales que censan la concentración de estradiol, cuya fluctuación a lo largo del ciclo estral regula el patrón de secreción de la GnRH/gonadotropinas. Las neuronas kisspeptinérgicas del núcleo arqueado (ARC) y del área rostral-periventricular del tercer ventrículo (RP3V) son dos de estas poblaciones. Según el modelo clásico, el ARC regula la retroalimentación inhibitoria del eje y el RP3V la estimulante, lo que resulta en el patrón de secreción tónico y fásico de la GnRH, respectivamente. En un estudio previo bloqueamos la actividad eléctrica del RP3V de ratas hembra mediante una inyección de tetrodotoxina (TTX) a las 14:00 horas de cada etapa del ciclo estral, lo que resultó en anovulación en los animales tratados en el estro, metaestro o proestro, pero no en diestro. En el presente estudio, realizamos el análisis morfométrico de los folículos ováricos de éstos animales para evaluar el efecto del tratamiento sobre el desarrollo folicular. Los folículos se clasificaron por su tamaño en pequeños-medianos, preovulatorios-pequeños y preovulatorios-grandes, y se subclasificaron en sanos o atrésicos. En los animales tratados con TTX en proestro, estro y metaestro incrementó el número de folículos preovulatorios-grandes sanos. Adicionalmente, en estro y metaestro incrementó el porcentaje de folículos pequeños-medianos atrésicos. En el diestro disminuyó el número de folículos pequeños-medianos e incrementó la incidencia de atresia, sin alteraciones en los preovulatorios. Concluimos que, contrario a lo que establece el modelo clásico, la actividad del RP3V durante la tarde de cada etapa del ciclo estral es necesaria para regular la secreción tónica y fásica de la GnRH.

Agradecimientos: DGAPA-PAPIIT (IN204225).



ALTERACIONES MITOCONDRIALES Y ESTADO REDOX EN LA DEGENERACIÓN ESPONGIFORME CEREBELOSA INDUCIDA POR UNA DISFUNCIÓN HEPÁTICA CRÓNICA.

López-Cervantes M.¹, Quintanar-Stephano A.², Hernández-Pando R.³, Díaz-Muñoz M.¹.

1. Departamento de neurobiología celular y molecular, Instituto de Neurobiología, campus UNAM, Juriquilla 76239, QRO, México.
2. Departamento de fisiología y farmacología, centro de ciencias básicas, UAA, Aguascalientes 20100, AGS, México.
3. Sección de patología experimental, departamento de patología, Instituto Nacional de ciencias médicas y nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México 04510, México.

La disfunción mitocondrial es una característica central en las enfermedades neurodegenerativas. La encefalopatía hepática (EH), es un trastorno neuropsiquiátrico complejo, caracterizado por niveles elevados de amonio. En modelos de insuficiencia hepática crónica como la anastomosis porto-cava (PCA), se ha observado una degeneración espongiiforme en la corteza cerebelosa. Esta neurodegeneración se ha asociado con la formación del edema, alteraciones en la conducta motora e inflamación; sin embargo, la etiología de la neurodegeneración espongiiforme en modelo PCA ha sido poco explorada. El objetivo de este trabajo fue analizar el estado redox, el metabolismo y alteraciones ultraestructurales mitocondriales. Los análisis redox revelaron un estado altamente reducido en cerebelo y sangre, acompañado de, niveles altos de lactato/piruvato, aunque con diferencias en los compartimientos citosólicos y mitocondriales, lo que indica un metabolismo oxidativo comprometido y una compensación hacia rutas anaerobias. Paralelamente, estudios morfométricos por microscopía electrónica mostraron un aumento en el número de mitocondrias, pero con menor tamaño, elongación e interconectividad. Estas características se acompañaron un incremento en proteínas de fisión (FIS1, p-DRP1Ser616) y proteínas de fusión mitocondrial (disminución de MFN1, aumento de OPA1). El potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi$) se redujo significativamente, mientras que los niveles de superóxido y especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares se incrementaron, especialmente en la capa molecular de la corteza cerebelosa. Además, se observó una expresión elevada de LDHA en neuronas de Purkinje, con localización nuclear, lo que sugiere un papel en la regulación génica bajo estrés oxidativo y metabólico. En conclusión, estos hallazgos evidencian una disfunción mitocondrial activa, estructural y funcionalmente manifiesta, asociada con estrés oxidativo y alteraciones metabólicas en el cerebelo de ratas PCA. Este modelo representa una herramienta clave para entender la contribución mitocondrial en la neurodegeneración inducida por disfunción hepática crónica.

Agradecimientos: Al programa de Doctorado en Ciencia Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y CONAHCYT (número de beca: 994581).



ONTOGENIA Y EXPRESIÓN DE LA SEÑALIZACIÓN DE LA HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA (TRH) EN EL PEZ CEBRA; ROL EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Díaz-Ortegón David^{1,2}, Pech-Pool Santiago M.², Olvera Aurora², Orozco Aurea^{2, 3},
García-Gutiérrez Carlota¹, Lazcano Iván^{2*}

¹*Centro de Investigación Avanzada en Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ), campus Aeropuerto, Querétaro, México.*

²*Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), campus Juriquilla, Querétaro, México.*

³*Escuela Nacional de Estudios Superiores (ENES), Unidad Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Querétaro, México.*

La hormona liberadora de tiotropina (TRH) es un tripéptido amidado altamente conservado, ampliamente reconocido por su función central en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HPT). Sus receptores (TRH-R) se encuentran ampliamente distribuidos tanto en el sistema nervioso central como en diversos tejidos periféricos, incluyendo hígado, músculo y páncreas. En mamíferos, se ha vinculado a la TRH con la homeostasis de la glucosa, a través de su influencia sobre la síntesis y secreción de insulina. Sin embargo, pese a su conservación evolutiva, las funciones específicas de la TRH y sus componentes de señalización en tejidos periféricos aún no se encuentran completamente caracterizadas.

El pez cebra (*Danio rerio*) se presenta como un modelo vertebrado idóneo para el estudio de la señalización de TRH, por su similitud fisiológica con mamíferos y su utilidad en estudios genéticos y funcionales. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la conservación de genes del sistema TRHérgico en pez cebra mediante análisis filogenéticos de pro-TRH, TRH-Rs y TRH-DE (ectoenzima degradadora de TRH). Además, se analizó su expresión durante el desarrollo embrionario y larvario (1–5 días post-fertilización, dpf) y en tejidos adultos de ambos sexos, incluyendo el SNC y órganos periféricos. Finalmente, se evaluó el efecto de la TRH sobre la glucemia en un modelo de hiperglucemia.

Los análisis filogenéticos mostraron una alta conservación estructural de los dominios funcionales de TRH, sus receptores y TRH-DE. Aunque no se detectaron transcritos maternos, los genes comenzaron a expresarse desde las 12 hpf, aumentando progresivamente, destacando un incremento de hasta 100 veces para la isoforma TRH-R1b. En adultos, el SNC mostró la mayor expresión de los tres elementos, aunque TRH y TRH-R1a destacaron también en hígado y páncreas, con diferencias dependientes del sexo. La administración *ip* de TRH redujo significativamente los niveles de glucosa en un modelo de hiperglicemia, sugiriendo la relevancia funcional de este sistema en el metabolismo de la glucosa, reforzando el valor del pez cebra como modelo experimental en estudios endocrinos.

Los autores agradecen la asistencia técnica de Adriana González Gallardo y Ericka A. de los Ríos. Este estudio fue financiado por UNAM PAPIIT IN206724 e IN210823.



LAS ACCIONES ORGANIZACIONALES Y ACTIVACIONALES DE LAS HORMONAS GONADALES DETERMINAN EL DIMORFISMO SEXUAL DE LOS RECEPTORES GABA_A α_6 EN RATAS CON DOLOR NEUROPÁTICO

Pizaña-Encarnación JM¹, Escoto-Rosales MJ¹, Fernández-Guasti A¹, Granados-Soto V¹ (esponsor)

¹Laboratorio de Neurobiología del Dolor, Departamento de Farmacobiología, Cinvestav, Sede Sur, Ciudad de México

Las hormonas gonadales influyen en el sistema nervioso mediante acciones organizacionales y activacionales. Las acciones organizacionales crean cambios permanentes durante el neurodesarrollo, mientras que las activacionales son reversibles en la etapa adulta. Nuestro laboratorio previamente reportó que los receptores GABA_A α_6 presentan un dimorfismo sexual en condiciones de dolor neuropático: El PZ-II-029 (modulador alostérico positivo del receptor GABA_A α_6) reduce el dolor neuropático en ratas hembra, pero no en machos. Para determinar si esta diferencia se debe a efectos organizacionales o activacionales, diseñamos manipulaciones hormonales específicas. Virilizamos hembras con testosterona en el día postnatal 3 y orquidectomizamos machos neonatalmente para estudiar efectos organizacionales. Realizamos gonadectomías en la etapa adulta y restitución con estradiol para estudiar las acciones activacionales. Utilizamos el modelo de ligadura de nervios espinales L5/L6 para inducir dolor neuropático y medimos la alodinia táctil en esos animales. Además, medimos los niveles séricos de estradiol y testosterona, permitiendo correlacionar las concentraciones hormonales con las respuestas conductuales observadas. La ovariectomía eliminó completamente la respuesta analgésica del PZ-II-029 espinal en hembras, mientras que el estradiol la restauró parcialmente. La orquidectomía en etapa adulta no modificó la insensibilidad masculina al PZ-II-029, confirmando que el estradiol circulante es necesario para la función del receptor GABA_A α_6 en hembras, pero la testosterona adulta no explica la insensibilidad masculina. Las hembras virilizadas neonatalmente tuvieron una respuesta parcial al PZ-II-029. Cuando estas hembras conservaban ovarios, el estradiol aún producía cierto efecto antialodínico. Sin embargo, las hembras virilizadas y ovariectomizadas perdieron completamente su sensibilidad, respondiendo al PZ-II-029 exactamente como machos. Los machos orquidectomizados neonatalmente mantuvieron su insensibilidad característica al PZ-II-029, sugiriendo que la testosterona prenatal organizó permanentemente estos circuitos. Los análisis hormonales confirmaron que las respuestas conductuales se correlacionaron con los niveles séricos esperados en cada condición experimental. Estos resultados indican que la testosterona prenatal organiza permanentemente los circuitos neuronales del receptor espinal GABA_A α_6 , determinando el patrón masculino de insensibilidad al PZ-II-029.

Agradecimientos: Conahcyt (A1-S-40015), ESM-IPN (SIP-IPN-20240205), Conahcyt (4039415).



EL EXCESO DE HORMONAS TIROIDEAS DURANTE EL DESARROLLO TEMPRANO AFECTA LA DIFERENCIACIÓN OLIGODENDROGLIAL EN EL PEZ CEBRA

García-Martínez I¹, Lazcano I¹, Olvera A^{1,2}, Orozco A^{1,2}

¹Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Querétaro, México, ²Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Querétaro, México

La triyodotironina (T3) es la hormona tiroidea bioactiva esencial para la maduración del sistema nervioso central (CNS) y regula, entre otros procesos, la mielinización de los axones llevada a cabo por los oligodendrocitos. Alteraciones del estado tiroideo durante el desarrollo se asocian con una reducción del contenido de mielina en el cerebro. Aunque se ha demostrado que la T3 modula etapas tardías de la diferenciación de los oligodendrocitos, evidencia reciente sugiere que también participa en fases tempranas de la oligodendrogénesis, regulando la transición de células progenitoras neurales (NPC) a células precursoras de oligodendrocitos (OPC).

Para explorar esta posibilidad, evaluamos el impacto de un aumento temprano en la biodisponibilidad de T3 durante la oligodendrogénesis del pez cebra mediante dos abordajes experimentales: 1) la exposición de embriones a T3 (0.025 nM) de las 4 a las 24 horas post-fecundación (hpf), y 2) la generación de crispantes del gen *dio3b* para silenciar la enzima inactivadora de T3, aumentando así su disponibilidad intracelular. El análisis de marcadores celulares reveló una disminución de NPC en ambos grupos a las 24 hpf. A las 48 hpf, las larvas tratadas con T3 presentaron menos OPC en el cerebro, mientras que los crispantes *dio3b* mostraron un aumento. A las 72 hpf, las larvas tratadas con T3 exhibieron menor contenido de mielina. Además, en estos organismos se detectó un incremento de precursores neuronales a las 48 hpf, lo que sugiere que el exceso de T3 favorece la diferenciación neuronal a expensas de la oligodendroglía.

Aunque no completamente equivalentes, ambos enfoques condujeron a la alteración de la proliferación y diferenciación de NPC y células oligodendrogliales. Estos hallazgos destacan la importancia de una regulación precisa de las hormonas tiroideas durante el neurodesarrollo temprano y aportan evidencia sobre su papel en la toma de decisiones de destino celular en el CNS.

Agradecimientos: Trabajo auspiciado por UNAM PAPIIT IN210823 y IN206724. Agradecemos la asistencia técnica de Alejandro de León Cuevas y Santiago M. Pech-Pool.

EL PÉPTIDO ANÁLOGO DE LA VASOINHIBINA VIAN-c4551 ADMINISTRADO EN GOTAS OFTÁLMICAS PROTEGE CONTRA EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO EXPERIMENTAL

Adán-Castro E¹, Zamora M¹, Granados-Carrasco D¹, Siqueiros-Márquez L¹, García-Rodrigo JF¹, Macías F¹, Arnold E², Martínez de la Escalera G¹, Robles JP^{1,3}, Clapp C¹

¹Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Querétaro, Qro., 76230 México. ²SECIHTI, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Querétaro, Qro., 76230 México. ³VIAN Therapeutics, San Francisco, CA, 94107 USA.

Las excesiva vasopermeabilidad y angiogénesis de la retina son causa de la pérdida de la visión en el edema macular diabético (EMD) y la retinopatía diabética (RD). El tratamiento actual consiste en inyecciones intravítreas periódicas de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un procedimiento que por su invasividad se aplica a partir de etapas avanzadas con eficacia limitada (40-60%). VIAN-c4551 es un heptapéptido cíclico análogo de la vasoINHIBINA, una proteína que inhibe la vasopermeabilidad y la angiogénesis estimuladas por el VEGF. En virtud de que VIAN-c4551 es muy potente, permeable y estable investigamos su uso como tratamiento no invasivo tópico ocular en modelos experimentales de EMD. VIAN-c4551 inhibió potentemente ($IC_{50} = 137 \text{ pM}$) el aumento en la permeabilidad de monocapas de células endoteliales inducida por el VEGF y su aplicación en gotas oftálmicas previno la elevación de la vasopermeabilidad de la retina en respuesta a la inyección intravítrea de VEGF en ratas y ratones. La dosis mínima efectiva fue de 0.005% y el efecto duró 24 horas. Además, una sola gota oftálmica diaria de VIAN-c4551 (0.5%) durante cinco días, revirtió el aumento en la permeabilidad vascular de la retina en el modelo de diabetes inducido por estreptozotocina en la rata. La penetrabilidad de VIAN-c4551 se documentó a través de su eficacia para atravesar monocapas confluentes de la línea epitelial renal MDCK y por el hecho de que su aplicación tópica en el conejo alcanza el vítreo y la retina en concentraciones muy superiores a su IC_{50} ($C_{max} \sim 239 \text{ nM}$ y $\sim 6.7 \text{ } \mu\text{M}$, respectivamente) permaneciendo por al menos 24 horas. Concluimos que VIAN-c4551 representa una terapia potencial no invasiva para prevenir y revertir las alteraciones vasculares de la retina en el EMD, la RD y otras retinopatías vasoproliferativas.

Agradecimientos: Proyecto subencionado por la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México (SECTEI-061-2023). Al apoyo técnico de Xarubet Ruíz Herrera, Fernando López Barrera, Alejandra Castilla León, José Martín García y María A. Carbajo.

**EL PÉPTIDO ANTIANGIOGÉNICO ANÁLOGO DE LA VASOINHIBINA VIAN-c4551 ES
CARDIOVASCULARMENTE SEGURO**

Miguel A. García-González^{1,2}, Alejandro D. Miguel-Martínez³, Abimael González-Hernández¹, Magdalena Zamora¹, Dana G. Montoya-Muñoz¹, Elva Adán-Castro¹, Xarubet Ruíz-Herrera¹, José G. Lopez-Lopez⁴, Gonzalo Martínez de la Escalera¹, Juan Pablo Robles^{1,5}, Carmen Clapp¹, Carlos M. Villalón³.

¹Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, Qro., México, ²Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Pue., México, ³Departamento de Farmacobiología, Cinvestav-Coapa, Tlalpan, CDMX, México, ⁴Departamento de Farmacia, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Pue., México, ⁵VIAN Therapeutics, San Francisco, CA, USA.

La vasoinhibina es una proteína endógena que inhibe la angiogénesis a través de bloquear la activación de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) por sustancias vasoactivas como el factor de crecimiento endotelial vascular, la bradicinina y la acetilcolina (ACh). El heptapéptido VIAN-c4551 es un potente análogo de la vasoinhibina con potencial terapéutico en enfermedades dependientes de la angiogénesis como son el cáncer y la retinopatía diabética. Debido a que los inhibidores de la eNOS suelen presentar efectos secundarios cardiovasculares, se propuso evaluar la seguridad cardiovascular de VIAN-c4551. Encontramos que el VIAN-c4551 inhibió la activación de la eNOS en cultivos de células endoteliales y disminuyó la vasorelajación dependiente de endotelio producida por la ACh en segmentos aislados de aorta. Sin embargo, no se observaron efectos cardiovasculares significativos en estudios *in vivo*. Específicamente, la administración intravenosa diaria de 1 mg/kg de VIAN-c4551 durante cinco días consecutivos, no modificó la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la actividad eléctrica cardíaca, o la regulación autonómica del corazón. Tampoco alteró la expresión ventricular de factores inflamatorios y proapoptóticos en el corazón. Estos resultados sugieren que las acciones inhibitorias del VIAN-c4551 sobre la activación de la eNOS (observadas *in vitro*) están sujetas a mecanismos compensatorios *in vivo* que le confieren seguridad cardiovascular. Estos resultados refuerzan el potencial terapéutico del VIAN-c4551 como una opción segura para combatir enfermedades donde la angiogénesis desempeña un papel importante.

Agradecimientos: Este trabajo fue apoyado por la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México (SECTEI/061/2023). Por su excelente asistencia técnica a: (i) Fernando López Barrera, María A. Carbajo, Alejandra Castilla y Martín García Servín (INB, UNAM); y (ii) Belinda Villanueva-Castillo y Mauricio Villasana (Farmacobiología-Sur, Cinvestav-IPN).

**LA PROLACTINA ES UN NEUROMODULADOR DE LAS CRISIS DE AUSENCIA EN LA RATA *TAIEP*:
EL MODELO ANIMAL DE LA LEUCODISTROFIA H-ABC**

Hernandez Alvarado ES¹, Ugarte A¹, Eguibar JR^{1,2}, Cortes, C¹

¹*Instituto de Fisiología – Benemérita Universidad Autónoma de Puebla,* ²*Dirección General de Internacionalización – Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.*

La rata *taiep* tiene una mutación puntual en el gen de la tubulina beta 4A e imágenes por resonancia magnética similares a la leucodistrofia humana denominada hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y el cerebelo (H-ABC). En registros de electroencefalograma (EEG) presentan descargas espiga-onda (DEO), similares a las crisis de ausencia en humanos, con una frecuencia principal de 6.25 Hz. Las DEO tienen un dimorfismo sexual, afectan de manera más temprana a los machos que a las hembras. Por tanto, es factible que las hormonas sexuales como estradiol, progesterona o prolactina pueden tener la capacidad de modular la expresión de las DEO. El objetivo de este estudio fue el de determinar el efecto de la administración central de prolactina sobre las DEO en la rata *taiep* hembra adulta estrogenizada. Doce ratas *taiep* hembra fueron ovariectomizadas y sometidas a terapia de reemplazo hormonal con 10 µg/Kg de 17-β estradiol diariamente. Posteriormente se les colocaron tres electrodos en la corteza cerebral para el registro de EEG y una cánula de acero inoxidable en el ventrículo lateral izquierdo. Realizamos un registro de EEG control de 12 horas de duración, seguido de cuatro registros de EEG bajo la administración intracerebroventricular de 0.5, 1, 2 y 4 µg de prolactina de rata en un volumen de 2 µL, respectivamente. Nuestros resultados muestran que las dosis de 2 y 4 µg de prolactina incrementan la frecuencia total de las DEO, respecto del grupo control (ANOVA-MR, $F_{(4,20)}=4.22$; $P<0.001$). La duración media incrementó con todas las dosis de prolactina respecto al grupo control (ANOVA-MR, $F_{(4,25)}=7.18$; $P<0.001$). En conclusión, la prolactina es un neuromodulador del circuito tálamo-cortical responsable de las descargas espiga-onda en la rata *taiep*. Esto demuestra que este neuropéptido puede afectar las crisis de ausencia en enfermedades genéticas del neurodesarrollo como son las leucodistrofias.

Agradecimientos: Proyecto VIEP-BUAP 2025 para el Cuerpo Académico en Neuroendocrinología (BUAP-CA-288), ESHA es estudiante del doctorado en ciencias fisiológicas con beca SECIHTI (799022).



Sociedad Mexicana
de Ciencias Fisiológicas A.C.

PARTICIPACIÓN DE LA PROLACTINA EN LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS OLIGODENDROGLIALES

Silos-Guajardo A., Ocampo-Ruiz AL., Cárdenas AG., Martínez de la Escalera G., Clapp C, Arellano RO., Cisneros-Mejorado AJ., Macotella Y.

Instituto de Neurobiología, (UNAM), Campus UNAM-Juriquilla, 76230 Querétaro, México.

La mielinización en el sistema nervioso central es el proceso por el cual los oligodendrocitos envuelven a los axones extendiendo su membrana celular formando las denominadas vainas de mielina. Estas vainas optimizan la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos y brindan soporte trófico a las neuronas. Diversos factores influyen en la mielinización, por ejemplo, en ratones hembra gestantes y no gestantes, la hormona prolactina (PRL) favorece este proceso en regiones como cuerpo calloso (CC) o médula espinal, además de incrementar el tamaño de neuroesferas de precursores de oligodendrocitos (OPCs) *in vitro*. Sin embargo, el mecanismo mediante el cual la PRL ejerce estos efectos en esta y otras etapas fisiológicas de mielinización activa, como el desarrollo postnatal, permanecen inexplorados. Por ello, en este trabajo evaluamos el efecto de la PRL y su posible mecanismo sobre la proliferación de OPCs durante el desarrollo postnatal. Utilizando crías de ratón de 6 a 8 días postnatales, realizamos cultivos primarios de OPCs a partir del CC. Mediante inmunofluorescencias para NG2 (marcador específico de OPCs) validamos la identidad de las células, además de confirmar la expresión del receptor de PRL en ellas. Los cultivos celulares se mantuvieron en un medio de proliferación y se trataron con 10 nM de PRL o vehículo durante tres días. Utilizando a DAPI como marcador nuclear, cuantificamos el número de células presentes en cada tratamiento. Observamos mayor cantidad de células en los cultivos adicionados con PRL, en comparación con el control. Adicionalmente, en experimentos preliminares, utilizando a caspasa 3 activa como marcador de apoptosis, observamos un menor número de células apoptóticas en los cultivos tratados con PRL. En conjunto, estos datos indican que la PRL actúa en los OPCs del CC de ratones durante la etapa postnatal, incrementando su número, posiblemente mediante un mecanismo que involucra la supervivencia celular.

Agradecemos a Xarubet Ruiz-Herrera, Edith Garay, Alejandra Castilla, Martín García Servín, María Antonieta Carbajo, Deisy Gasca, Ericka de los Ríos, Elsa Nydia Hernández Ríos, Fernando López-Barrera, Moisés Mendoza Baltazar, Daniel Mondragón y Antonio Padro (todos del Instituto de Neurobiología) por su excelente asistencia técnica. Este estudio fue financiado por la Universidad Nacional Autónoma de México a través de las subvenciones UNAM-DGAPA-PAPIIT e IN211624 otorgadas a YM; IN215725 a ROA y la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) CBF2023-2024-964.

**LA PROLACTINA DE LA LECHA MATERNA COMO UN NUEVO MODULADOR DE LA
MADURACIÓN INTESTINAL: RELEVANCIA EN LOS ENTEROCITOS NEONATALES**

Dena-Beltrán JL, Ocampo-Ruiz AL, Robles-Torres SI, de los Ríos EA, Ruiz-Herrera X, Clapp C, Martínez de la Escalera G, Macotela Y.

*Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM),
Campus UNAM Juriquilla, Qro. 76230 Querétaro, México*

La leche materna (LM) aporta al lactante componentes nutricionales y bioactivos que favorecen la maduración y función adecuada de los tejidos. Se ha identificado una alta concentración de prolactina (PRL) en la LM y la presencia de su receptor (PRLR) en enterocitos neonatales (EN). Sin embargo, aún se desconoce la función de la PRL-PRLR en la maduración del epitelio intestinal. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar la participación de la PRL-PRLR en este proceso, utilizando dos modelos celulares de EN aislados de intestino delgado de ratones lactantes, además, de un modelo in vivo de ratones carentes del receptor de prolactina (*Prlr*^{-/-}) de 7, 14 y 21 días postnatales. En el cultivo de EN en monocapa, la PRL activó las vías de señalización de AKT y ERK 1/2, asociadas a la supervivencia y proliferación celular, mientras que en cultivos tridimensionales, la PRL incrementó el número de esferoides. En el modelo in vivo, los ratones *Prlr*^{-/-} de 14 días presentaron una morfometría intestinal alterada, con vellosidades mas largas y criptas mas profundas y numerosas, lo que sugiere un fenotipo de maduración intestinal precoz. En apoyo a esto, la expresión génica de marcadores típicos de EN (*Lct*, *Ass1*, *Fcfn*) y de enterocitos de tipo adulto (*Si*, *Arg2*) mostraron concordancia con la morfometría, ya que los ratones *Prlr*^{-/-} de 14 días mostraron un perfil de expresión asociado a enterocitos de tipo adulto. Para determinar una posible regulación directa por PRL-PRLR, los cultivos de enterocitos fueron tratados con PRL, observando un aumento en los niveles del receptor FcRn, implicado en el transporte de las IgG. Estos resultados sugieren que la PRL-PRLR mantiene la maquinaria funcional de los EN, esencial para la adecuada digestión y absorción de componentes clave de la LM, como la lactosa y las inmunoglobulinas IgG.

Agradecimientos: Este trabajo fue financiado por la Universidad Nacional Autónoma de México: PAPIIT IN211624 y la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) CBF2023-2024-964. JLDB es estudiante del programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas (PDCB) de la UNAM y recibió beca de SECIHTI con No. 856829. Agradecemos a Daniel Mondragon, Antonio Padro, Fernando López-Barrera, Martín García-Servín, Alejandra Castilla, María Antonieta Carbajo, Elsa Nydia Hernández Ríos, y Moisés Mendoza Baltazar por su excelente apoyo técnico.